



TITLE:

## Neuroblastomaの2例

AUTHOR(S):

磯部, 泰行; 生駒, 文彦; 桜井, 勲; 磯尾, 泰樹; 谷口, 照彦; 室, 徹

---

CITATION:

磯部, 泰行 ...[et al]. Neuroblastomaの2例. 泌尿器科紀要 1964, 10(7): 387-398

ISSUE DATE:

1964-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112580>

RIGHT:

## Neuroblastoma の2例

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：楠 隆光教授）

助 手 磯 部 泰 行

講 師 生 駒 文 彦

大学院学生 桜 井 勲

大阪大学医学部第一内科学教室（主任：吉田常雄教授）

磯 尾 泰 樹

谷 口 照 彦

室 徹

NEUROBLASTOMA: REPORT OF TWO CASES, WITH SPECIAL  
REFERENCE TO DOPAMINE-SECRETING TUMOR

Yasuyuki ISOBE, Fumihiko IKOMA and Tsutomu SAKURAI

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School**(Director: Prof. Dr. T. Kusunoki)*

Yasuki ISOO, Teruhiko TANIGUCHI and Toru MURO

*From the Department of Medicine, Osaka University Medical School**(Director: Prof. Dr. T. Yoshida)*

Two cases of neuroblastoma in retroperitoneal cavity were experienced recently in our clinic.

The first patient of 3 years and 6 months of age admitted to the hospital with a chief complaint of left abdominal mass. Left nephrectomy and partial extirpation of tumor were performed. The tumor was diagnosed histologically as sympathicogonioma. Despite a continuous chemotherapy she died on the 29th postoperative day.

The second patient of 2 years and 4 months of age referred from the Pediatric Department of our hospital with a complaint of abdominal distension. A large tumor occupying the left upper quadrant was palpated. The left kidney was found to be dislocated downward on excretory urography. On the 25th of November, the operation of partial extirpation of the left retroperitoneal tumor and left nephrectomy were performed. Several kinds of chemotherapy and irradiation were combined postoperatively. She died on the 28th postoperative day.

During 2 month clinical course determination for urinary catecholamine was frequently performed on the second case, which demonstrated secretion of a large amount of dopamine by the tumor.

This is the first case of dopamine-secreting tumor in Japan.

Neuroblastoma は乳幼児の悪性腫瘍の中でも、最も多く見られるものの一つで、一般に腫瘍の急速な増大、或は広汎部に及ぶ転移を早期

に來す為に、我が国はもとより、諸外国でも“hopeless tumor”と考えられて來た。しかし、1930年頃より外科的治療法が発達し、1950

年頃よりは化学療法が進歩して来ると共に、放射線療法を加えての治療成果について、盛んに報告される様になった。近年我が国においても小児泌尿器外科の分野が重要視されて来ている事に関連し、教室に於いて最近経験した Neuroblastoma の2例について報告し、特にそのうちの1例は交感神経系腫瘍としては極めて稀なドーパミン分泌性腫瘍であつたので、Neuroblastoma における最近の知見と共に述べてみたい。

## I 自家経験例

第1例：3才6カ月の女児。

入院：昭和37年2月7日。

家族歴及び既往歴：共に特記すべきものはなく、満期安産で母乳栄養である。

主訴：腹部膨隆及び左鎖骨上窩の腫瘤形成

現病歴：生来発育良好で、健康優良児に選ばれた事もあつたが、昭和36年12月下旬、上腹部腫瘤に気がつき、某病院を訪れたところ、腹部腫瘍の診断を受けた。直ちに入院し、諸検査の後試験開腹術を受けたが、切除不能としてそのまま手術を終つた。試験切片の組織所見より後腹膜の悪性腫瘍として、レ線照射及び抗腫瘍性化学療法を受け、手術創の治癒を待つて退院したが、再び腹部膨満感を強く訴える様になった。又左鎖骨上窩にも母指頭大の腫瘍形成を来し、昭和37年2月7日当科に入院した。

現症：体格中等度、栄養やや不良で顔面は蒼白である。可視粘膜はやや貧血様であるが口唇は赤色を呈している。左鎖骨上窩に小指頭大の可動性のない硬い腫瘤を触れるが圧痛はない。胸部の理学的所見は異常がない。腹部は上腹部にL字形の手術痕があり、腹壁は緊張し、軽い静脈怒張を認める。触診により上腹部全体に及ぶ硬い腫瘤を触れられる。その表面は、凹凸で、弾性硬の小児頭大に達する。可動性なく、圧痛もない。肝臓及び腎臓は触れない、両側鼠蹊部リンパ節は母指頭大より鶏卵大に腫脹し、硬く、可動性はない。外陰部には異常がない。

入院時諸検査成績：

血圧：106～50mmHg。赤沈値：1時間 36mm。2時間 72mm。血液見所：赤血球数 312万、白血球数 4,600、血色素量30%（ザリー法）、白血球百分率：中性白血球66%（桿状形6%分葉形60%）、好酸球3%、好塩基球0%、リンパ球29%、単球2%、血液化学所見：Urea N：10mg/dl, Na：140mEq/l, K：

4.5mEq/l, Ca：10.0mg/dl Cl：96 mEq/l, Total-protein：5.8g/dl。

尿所見：黄色透明、蛋白（－）、糖（－）、ウロビリノーゲン正常、沈渣では赤血球（－）、白血球（－）、粘液、円柱、塩類及び細菌共に陰性で、上皮細胞多数であつた。

レ線所見：腹部単純レ線像では、石灰化像なく、排泄性腎盂レ線像では第1図の如く、右腎は造影剤の排泄及び腎盂腎杯の形態に著変はないが、左腎は造影剤の排泄は認められるが、腎盂像の位置が右側に比較して低位にあり、上方よりの圧排を思わせる。胸部レ線像では、横隔膜が両側共挙上され、心陰影が右方に偏っているが、肺野には異常がなかつた。全身の骨レ線像にも異常を認めなかつた。

臨床的診断：後腹膜悪性腫瘍

治療：先ず抗腫瘍性化学療法を施行した。即ち、マイトマイシン1日 2mg～4mg を毎日静注した。化学療法開始後13日目頃より、腹部膨満感及び左側腹部痛を強く訴える様になった為、昭和37年3月12日手術を施行した。

手術所見：左腰部斜切開と、これに垂直な補助切開により後腹膜腔に達した。腎下極部は正常であつたが、上極部は表面凹凸弾性硬の腫瘍で被われていた。腫瘍の表在血管は著しく太く良く発達していた。大動脈前面のリンパ節は小指頭大に肥大し、腫瘍は脊柱を越えて右側まで浸潤していた。一般状態を考えて手術は左腎切除術と腫瘍の部分切除術に終つた。腹腔内より血性腹水約 100ml。を採取した。

剔除標本：腎臓は全く正常であるが、この上極に被いかぶさる様に、薄い被膜を有する腫瘍がある。その断面は、第2図の如く、暗灰色を呈し、出血巣及び壊死巣が散在している。

病理組織学的所見：腫瘍は腎実質と明瞭に区別され、腎実質には異常がない、腫瘍は均一な細胞よりなり、大体リンパ球大で原形質が少く、特有の配列なく充実性に増殖し、毛細管が豊富に介在している。ロゼット形成は見当らない（第3図）又鍍銀染色により、嗜銀線維を認める（第4図）

病理組織学的診断：Sympathicogonioma 即ち左副腎髓質より発生したものと考えられた。

術後経過：手術創の治癒がおくれ、多量の発汗、食欲の減退等が続いたが、術後15日目頃には手術創も治癒した。24日目頃より急激に腹囲が増大し始め、26日目には呼吸困難が高度となつた。この頃より意識障害が現れ、29日目死亡した。

第2例：2才4カ月の女児

入院：昭和38年11月1日

家族歴及び既往歴：満期安産，母乳栄養，特記すべきことはない。

主訴：左側腹部膨隆

現病歴：昭和38年9月25日頃より，時々外陰部の下着に血液が附着していることに気がついたが，そのまま放置していた。10月7日某医を訪れ，検尿を受けたが異常がなかった。しかし，その時左側腹部の腫瘤を初めて指摘された。10月17日某市民病院にて腹部腫瘍の診断を受け，阪大小児科に入院した。11月1日当科に紹介された。

現症：体格中等度の年齢に相応した女児で，栄養はやや不良，顔貌は軽度浮腫状，顔面は軽度蒼白で眼瞼結膜は貧血様である。両側頸部，左鎖骨上窩並びに後頭部の表在リンパ節は触知可能で軽度に肥大している。胸部の理学的所見は正常である。腹部は膨隆し，腹壁の緊張は強く，全身麻酔下で触診すると，左上腹部に横は中心線に，下方は臍部高に達する小児頭大の腫瘤を触れる。その辺縁は比較的鋭で表面凹凸，弾性硬，呼吸性移動のない腫瘍である。双手診により腫瘍の下方に腎臓を触れる。鼠蹊部及び外陰部には著変なく，腱反射は全て異常を認めない。

入院時諸検査成績：

血圧：120～60mmHg. 赤沈値：1時間 3mm.，2時間 11mm. 血液所見：赤血球数 349万，白血球数 7100，血色素量55%（ザーリー法），白血球百分率：中性白血球45.5%（桿状形11.5%，分葉形34%），好酸球 4.5%，好塩基球0.5%，リンパ球46.5%，単球 2.5%，内皮細胞0.5%，血液化学所見：Urea N：12 mg/dl，Na：144 mEq/l，K：4.7 mEq/l，Ca：10.8 mg/dl，Cl：104 mEq/l，Total protein：6.5 g/dl，G. P. T.：10単位，アルカリフォスファターゼ：3.3 (Bessy-Lowry Unit)。

尿所見：黄色透明，蛋白（-），糖（-），ウロビリノーゲン正常，沈渣：赤血球（-），白血球（-），粘液，円柱，塩類及び細菌共に陰性，上皮細胞（-），骨髓穿刺検査所見：骨髓機能は正常で，腫瘍細胞は見出不される。

レ線所見：腹部単純レ線像では，腸内ガスが右方に偏り，左半分は均一な陰影でしめられているが，石灰化の陰影はない（第5図） 注腸撮影を行うと，左結腸彎曲部が下方に圧迫されている（第6図） 胸部単純レ線像では横隔膜が挙上されているが，その他には異常がない。排泄性腎盂レ線像では右腎の排泄機能及び腎盂腎杯の形態は全く正常であるが，左腎は，排泄機能は良いが腎臓全体が下方に圧排されている（第

7図） 後腹膜腔気体注入レ線像では，右側は気体の注入が充分であるのに比較して，左側は側方に一部注入されているのみである（第8図）

尿中カテコールアミン（以下CA）及びその代謝産物の測定：以上によりこの患者の腫瘍は左後腹膜腔に発生した腫瘍として，鑑別診断の為，尿中CA並びにその代謝産物である，メタネフリン（以下MA），ノルメタネフリン（以下NMA）及びワニルマンデル酸（以下V.M.A.）の測定が行われた。MA及びNMAの測定方法は，阪大吉田内科谷口等の方法により（第1表），V.M.A.の測定は，阪大薬理学教室のSandler 三宅氏変法によつた（第2表）

V.M.A.：第1回 10.4 $\mu$ g/ml.，第2回 23.9 $\mu$ g/ml.

第 1 表

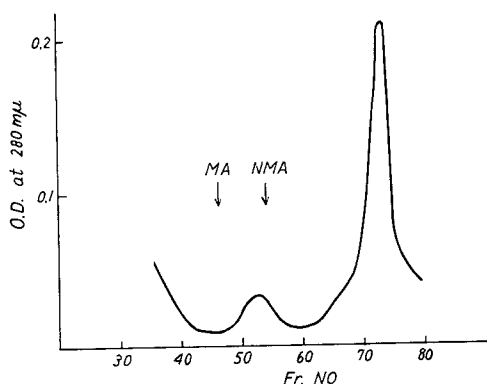
尿中総メタネフリン定量法

- (1) Urine 100 ml. (or 50 ml.)
- (2) Hydrolysis (pH<1.0 with HCl, 100°C 20min.)
- (3) Adsorption on to Norit A 1.0gm. (or 0.5gm.)
- (4) Elution with 40 ml. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Methanol
- (5) Distillation of Methanol
- (6) Adjustment of pH to 6.2 with Ammonia
- (7) CG-50 (0.9×15.0cm)
- (8) Elution with 0.4M Amm. AC buffer (pH 5.0) (Fraction 30～60 ml.)
- (9) 3 ml. is mixed with 1 ml. of conc. Ammonia and 0.1 ml. of 2% Periodate
- (10) Measurement at 350 m $\mu$ .

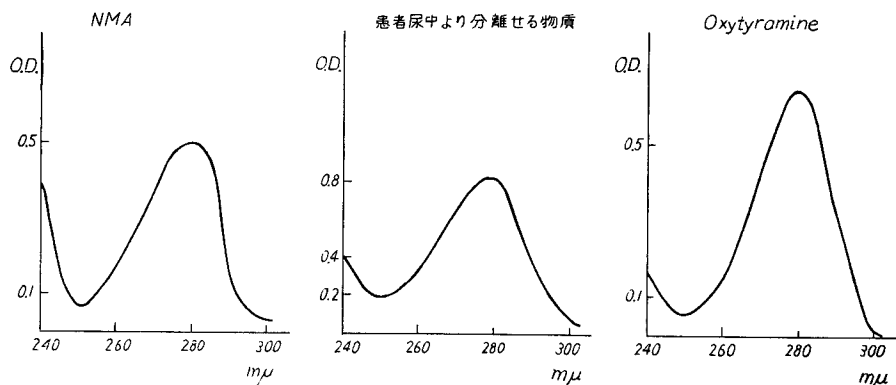
第 2 表

尿中 V.M.A. 定量法

- (1) Urine 2ml.
- (2) Dowex 1×2 (0.7×7.0 cm)
- (3) 1/4M NH<sub>4</sub>Ac buffer, pH 4.8 40ml.
- (4) 1M NH<sub>4</sub>Ac buffer, pH 4.8 15 ml.
- (5) 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 ml. added
- (6) Extraction into ethyl acetate 15 ml. twice with the presence of NaCl 8 gm.
- (7) Complete distillation
- (8) With Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 200mg, keeping in Autoclave for 60 min, 15lb/inch<sup>2</sup>
- (9) 1.5 ml. is mixed with (phosphoric acid 2.4 ml. plus indol reagent 0.1 ml.)
- (10) 3 min. After, measurement at 495 m $\mu$ .



第9図 CG-50 0.9×30cm による再クロマト展開液 0.4M NH<sub>4</sub>Ac buffer フラクシオン量. 1.5 ml



第10図 紫外外部吸収曲線.

に単一のスポットを示し、MA、NMA 及びドーパミンとは異なる Rf を示した。以上の成績から患者より No. 73 を中心に分離された物質の大部分は、ドーパミンに類似した物質である 3-Methoxy-tyramine であると断定した。該物質を Dopamine equi に定量すると、約 30mg~40mg の大量が一日尿の中に排泄されていることを知った。又この排泄値は、全臨床経過を通じて持続した。

尿中カテコールアミン(以下 CA)測定成績：ドーパミン 4,100μg/50ml., ノルエピネフリン 107μg/50ml., エピネフリン 15μg/50ml. (阪大薬理学教室による)。

臨床的診断：左後腹膜腔原発の Neuroblastoma.

治療：まず、放射線療法並びにビタミン B<sub>12</sub> 大量療法、及びα-メチルドーパ(アルドメット)の投与が行われたが、1日 140r. の照射を始めて4日後、腫瘍は軟化し、照射該当皮膚に出血斑が現れ、腹水の蓄溜を来した為、これをレ線照射による腫瘍の崩壊と考え、手術を施行した。

手術所見：左腰部斜切開と、これに垂直な補助切開

及び第3回 21.2μg/ml. (健常人では 1~5μg/ml.)

MA 及び NMA : MA : 50~150μg/day, NMA : 150~400μg/day.

更に、CG 50 カラム 0.9×30 cm. でクロマトを行い、各フラクシオンについて 280mμ での吸光度を見ると、第9図の如く、NMA の軽度の上昇を認めるが、MA にはピークはなく、フラクシオン No. 73 を中心にしたピークが出現する。そこでこの物質の同定を試みると、ニシヒドリ反応陽性で、アンモニア性硝酸銀による反応も陽性を呈した。紫外外部吸収曲線を見ると第10図の如く、280mμ にピークを有するドーパミンのそれに類似するものと判明した。又ブタノール、氷酢酸及び水の比が 4:1:1 の展開液によるペーパークロマトグラフィを行うと、この物質は Rf 0.43

にて後腹膜腔に達した。腫瘍は小児頭大で、薄い被膜に包まれ、柔く左腎の上に被いかぶさる様にして現れた。その外側を除き、他の部位はすべて横隔膜、腹膜及び左腎と密に癒着していた。腹腔内には血性腹水が約 200cc 蓄溜していたのでこれを除去した。下方より左腎と共に剥離して行つたが、腫瘍の内部は完全に壊死に陥入り、一部嚢腫状を呈していた。横隔膜に接する部分及び大動脈周囲に浸潤している部分は剥離不能であつたので、一般状態を考慮にいれて、手術は左腎剥離術及び腫瘍の部分切除に終つた。

剔除標本：腫瘍は剔除術の際内容物が流出した為、著しく萎縮し、腎臓の上極部に癒着している(第11図) 剖面は暗灰色で一部に黄褐色の腫瘍が見られるが、大部分は壊死の為融解している。また腎臓とは明らかに区別されている。

病理組織学的所見：腫瘍は明らかに腎臓とは区別され、リンパ球大の裸核よりなる腫瘍細胞が血管のまわりに放射状に配列し、一部にロゼット形成を見る(第12図及び第13図)。又鍍銀染色によりわずかであるが

## 嗜銀線維を認める (第14図)

病理組織学的診断: Neuroblastoma 即ち左副腎より発生したものと考えられる。

術後経過: 手術創の治癒は順調であつたが、多量の発汗、食欲不振、及び腹水滯溜等が起り、全身状態の改善が見られなかつた。術後21日目頃より腹壁の静脈怒張が現れ、続いて胸壁にも著しくなつた。25日目頃より起坐呼吸となり、28日目心不全を来し死亡した。

## II 考 按

## Neuroblastoma の歴史的考察

Neuroblastoma には歴史的な変遷があり、また1930年頃までは致命的な疾患であつた為、以前より専ら病理組織学的分野で研究されて来た。即ち、Willis (1960) 及び King et al. (1961) によれば、Virchow は1864年に交感神経系腫瘍をグリオームとして区別していたが、その当時は円形細胞肉腫又はリンパ肉腫と呼ばれるものの中に本疾患が含まれていた様である。1891年に Marchand は胎児の中樞神経系に、現在の本疾患と同様な変化を見つけた。1901年、Pepper が肝転移を有する副腎の先天性肉腫6例について報告し、1907年には Hutchinson が眼窩及び骨転移を有する副腎腫瘍を10例報告しているが、これ等もはつきりと神経性起源とは考えていなかった様である。1910年に Wright が Embryonal adrenal sympathetic ganglia の中にロゼットと線維束に似たものを発見し、これを Neuroblastoma と命名した。1914年には Herxheimer and Wahl が Neuroblastoma に対し、Bielschowsky 法で神経線維の鍍銀染色に成功し、その神経源性が確認された。一方、Wyatt and Farber (1941) が40例の Neuroblastoma の臨床経験について報告してから、本腫瘍の治療についての報告や診断等の臨床的分野の研究が行われる様になつた。Murry and Stout (1947) が、本症患者の試験切除より得た組織培養で、24時間以内に軸索突起を形成することを発見し、これによりリンパ肉腫又は小細胞性癌腫との鑑別に役立つ事も実証された。Wittenborg (1950) は73例の本症患者に対し45例にレ線照射を行い、3年以上の生存率が30%と言う好成績を挙げた事を報

告している。そして本症が今や治癒可能なものとなつて来たわけである。

## 病理組織学的問題

既に前項で述べた様に病理組織学的に歴史的変遷を経過して来ている為、本症の名称もまた分類法も一定したものがなく、それぞれ独自の名前で呼ばれて来た。即ち Neuroblastoma, Sympathoma embryonale, Sympathicoblastoma, Sympathogonioma, Gangliosympathicoblastoma, Neurocytoma, 等その同義語は多い。本症が悪性胎生腫瘍で、未分化な神経原基より発生することは明らかである為、分化の程度により色々な組織像を呈する事は当然である。Evans (1956) によれば、Blacklock はより未分化な腫瘍細胞よりなるものを Sympathicoblastoma と呼び、分化したものを Ganglioneuroma とした。そしてこれ等の腫瘍細胞には腫瘍に特有のものがなく、混合型が多い為に、組織的に厳密な分類を行うのを避けている。Willis (1960) によると、未分化な細胞よりなるものを Neuroblastoma、分化したものを Ganglioneuroma と呼び、その間に Ganglioneuroblastoma と言う亜型を加えている。我国でも山形・西山 (1957) が、本症に対し May-Giemsa 染色を行い、細胞学的に詳しい分類法を作っているが、良性の Ganglioneuroma を除くと、臨床的には同じ様な病像である為に、Sympathicogonioma を交感神経産生細胞腫、Sympathoblastoma を交感神経芽細胞腫と呼び、この両者を一括して Neuroblastoma、即ち神経芽細胞腫と呼ぶのが一般的である。我々の第1例は細胞の形態から見れば Sympathicogonioma と呼ぶべきものであるが、Neuroblastoma として取扱うべきであろう。また、第2例は第1例から見れば細胞の配列が特徴的であり、即ち、ロゼット形成が認められる点で Neuroblastoma の典型的な像と言える。

## 臨床的諸問題

## 1. 発生年齢について

交感神経細胞は、生後10才位までの間に、発達するものと考えられているが、外胚葉性胎性神経原基の異常発育によると言う病因論の見地

より考えて、本腫瘍は胎生期より小児期、特に10才までに多いのが一般的である。即ち、Bachmann (1962) の集めた文献室1,030例についてみると、0才より1才までに356例(35%)、2才より4才までに476例(46%)、及び5才より14才まで193例(19%)となっている。本邦でも酒徳等 (1958) の集計によると、177例中、10才未満の数が105例(59%)を占め、川島(1958)の14才未満48例の集計によると、5才までが77%を占めている。この事は、交感神経系の形成が、10才前後で停止すると言う発生学的事実と、ほぼ一致していると見てよい。Birner (1961) は、胎児に発見された本症の1例について報告しているが、彼によると、胎児例は少く、Bachmannの650例中3例を数えるのみである。本邦でも川原等 (1964) は、生後40分後に発見された本症について報告しているが、1才未満の症例は33例となっている。一方、酒徳等 (1958) の集計から高令者の例を見ると、73才女子の左副腎原発例、66才男子の右副腎原発例、及び73才女子の右膝関節原発例を数える事が出来るが、これらは本症の性質から、例外的であると考えたい。

## 2. 発生頻度

Bodian (1963) は、1925年より1962年の間に、Hospital for Sick Childrenにおいて経験した全腫瘍例1,800例中、交感神経系の腫瘍は184例、即ち約10%で、Neuroblastoma 165例、Ganglioneuroma 18例及びPheochromocytoma 1例であつたと述べている。また、Dargeon (1960) は小児悪性腫瘍1,498例中180例(12%)に本症を見ている。Hasting et al. (1961) によれば、ロスアンゼルス小児科病院での後腹膜腫瘍190例中、Wilms 腫瘍95例(50%)及びNeuroblastoma 68例(35%)となつており、我が国でも、植田 (1963) によれば、1930年より1948年の東大小児科における腹部腫瘍患者は89例で、Wilms 腫瘍とNeuroblastoma が合せて41例(46%)と、約半数を占めていることが判つた。我々の教室における1957年以降の15才以下の入院患者総数は247例で、そのうち腫瘍症例は11例である。そのうちわけは、腎腫瘍

(Wilms) 2例、後腹膜腫瘍3例(うちNeuroblastoma 2例)、膀胱後部腫瘍2例及び睾丸腫瘍4例となつている。この様に本症は、Wilms 腫瘍と並んで、小児科領域の腫瘍の約10%を占めていることが判る。また我々の教室における小児腫瘍例中、約20%近くの発生率を占めていることから、決して稀な疾患でない事も判る。男女別による発生頻度はBachmann (1962) の集計では、男544例、女486例で、Dargeon (1962) の報告では、男116例、女89例と、男子に多い様である。

## 3. 発生部位及び転移

本症は全身の交感神経系より発生するが、その原発巣は副腎髓質が最も多く、Bachmann (1962) によると第3表の如く、1,030例中691例

第3表 部位別発生頻度 Bachmann (1962) による

原 発 巣 の 部 位	症例数	%
頸部及び胸部交感神経系	135	13.1%
副 腎	691	67.1%
腹部及び骨盤部交感神経系	204	19.8%
計	1,030	100%

第4表 部位別発生頻度 酒徳等 (1958) による

原 発 巣 の 部 位	症例数	%
副 腎	122	68%
左 側	58	(32%)
右 側	34	(20%)
両 側	14	(8%)
不 明	16	(9%)
後腹膜腔	23	13%
咽 喉 部	3	2%
胸 部	10	6%
腹 部	2	1%
そ の 他	1	1%
不 明	16	9%
計	177	100%

(67.1%) が副腎原発で、次いで腹部及び骨盤部交感神経の204例(19.8%)となつている。また、酒徳等(1958)によれば第4表の如く、177例中68%以上が副腎原発であり、しかも58対34と左側に多い結果が出ている。一般に原発巣はある臓器に限られているが、本症の様に早期に転移を来し易い場合には、原発巣のはつきりしない事がある。そして臨床症状が直接原発巣と関係のある場合と、無関係の場合とがある。例えば、Busfield は本疾患の初発症状を調べたところ、166例の中、腹部症状を来したものの47%、眼症状を来したものの85%、全身症状を来したものの24%及び整形外科的症状を来したものの24%であつたと述べている。この様に、本症が各分野に亘つて発見される為、当然転移の問題が重要になって来る。Gross et al. (1959)の217例中、74例(34%)は既に初診時転移を有していた。そしてそのうちの20例は肺臓に、15例は骨に明らかな転移を認めている。また、Bachmann (1962)の1,030例の中で、転移の多く見られる部位を並べてみると、長管骨287例、リンパ節256例、頭蓋骨173例、肝臓144例、眼窩130例及び肺臓99例の順序で、骨系統及びリンパ系統への転移が目立っている。そしてこの転移は、本症の予後と密接な関係があり、Gross et al. (1959)は肝臓へ転移したものは、骨へ転移したものに比して、予後が良いと述べている。また、前述した如く、1901年のPepperの報告した肝転移の症例と同じ様に、肝転移を主とする本症をPepper型と呼び、Hutchinsonの骨転移の報告から、骨転移、特に眼窩に転移したものをHutchinson型と呼ぶ習慣がある。自験例は2例共左側副腎に由来するものと考えられたが、死体解剖が施行出来なかつた為、転移の詳細は不明である。しかし、第1例の如く鎖骨上窩の腫瘤形成や鼠蹊部リンパ節腫脹は明らかに本症と関係づけ得るし、第2例の血性腹水は腫瘍の出血が直接腹腔内に及んだものと考えて良い。

#### 4. 主訴と臨床症状

特定の初発症状はないが、諸家の報告からその主なものを拾ってみると、全身症状として不

機嫌、るいそう、悪心嘔吐、便秘、下痢、原因不明の発熱及び貧血等があり、局所症状として腹部腫瘤の触知、血尿そして転移による症状として、リンパ節腫脹及び神経痛様疼痛等が報告されている。

#### 5. 診断並びに鑑別診断

早期診断は臨床症状が不定の為困難である。従つて、乳幼児又は小児に起る原因不明の四肢痛、不機嫌、発育不良、及び貧血等を来した場合、または腹部腫瘤を触れた場合は、本症を考慮に入れて、次の様な検査を進めるべきである。

(i) 血液検査：貧血は症例の大部分に認められる。初期では著明でないが、腫瘤の増大に伴ない、腫瘍内での出血や、肝臓並びにリンパ節転移の為造血臓器の機能低下によるものと考えられる。黒田等(1956)は本症の末期には、末梢血の細胞診により100%にリンパ球様の腫瘍細胞が出現することを報告している。また中山等(1957)は14例の患者に血液検査を行い、13例に細胞学的特徴を有する所見を発見している。これ等流血中の腫瘍細胞の検索は早期診断の立場から未だ一般的でないが、必ず施行されるべきである。

(ii) 骨髓穿刺：末梢血液像と同様に、本腫瘍細胞が他の腫瘍細胞に比して小さいと言う事から早期に転移する。中山等(1957)及び泉等(1961)は血液像と共に骨髓像の変化も調べ、同じ様な結果を得ている。Dargeon (1962)は骨髓に於ける本腫瘍細胞にはロゼットや線維が見られない事もあり、骨髓転移を来したものは予後不良であると述べている。

(iii) 脊髓症状：後腹膜腔または縦隔等の腫瘍が神経節に沿つて浸潤し、運動障害、神経痛様疼痛を来す事がある。

(iv) リンパ節及び骨生検：疑わしい腫瘤を含めて、これ等の試験切除又は試験穿刺は、腫瘍の治療方針の決定に重要である。Murry and Stout (1947)は本患者の生検より得た組織培養で24時間以内に軸索突起を形成させ、鑑別診断に価値のあることを実証した。

(v) レ線検査：胸部レ線所見では原発性のものを除き転移性の場合にWilms腫瘍と鑑別



する必要がある。しかし、本症では早期より肺転移を起す事は少く、肺転移の見られたものは全て末期のものである。自験例では2例共その転移像は見られなかった。腹部腫瘍の場合には Wilms 腫瘍並びに他の後腹膜腫瘍と鑑別を必要とする。本症では Wilms 腫瘍より、石灰化を起す頻度は少いが、しばしば観察される。腎盂レ線像は Kincaid et al. (1957) により、診断的価値が高い事が報告されたが、本法のみでは、Wilms 腫瘍との鑑別が出来ないと言う人もある (Gross et al. 1959)。大体 Wilms 腫瘍の場合には腎臓そのものの変化である為に、腎盂腎杯に直接の変形があるのに対して、本症の場合には腎外の変化である為に、腎盂腎杯の圧排像が見られ、腎盂腎杯の変形よりもその全体としての移動を見るのが特徴的である。その他後腹膜腔気体注入撮影や注腸撮影、時には大動脈撮影も重要であるが、乳幼児や病変の進んだものには、積極的に施行する必要はない。骨転移のみが発見された場合には、骨脱灰性変化として現われる Ewing 肉腫との鑑別が必要である。

(vi) 尿所見：1957年 Mason et al. が褐色細胞腫の診断で剔除した腫瘍が、エピネフリン分泌性の Neuroblastoma であった事から、本症に対する尿中カテコールアミン (CA) の検索が行われる様になった。Voorhess and Gardner (1962) は CA 終末代謝産物である V.M.A. が本症患者の尿中に、比較的大量に排泄されることを実証した。また、Williams and Greer (1963) は、最近 CA のもう一つの終末代謝産物である Homovanillic acid (H. V. A.) を測定する事によつて、本症の診断並びに治療方針の決定が、より確実になった事を報告している。そして彼等は更に文献上 Neuroblastoma と診断され、尿中 CA の検索が行われた 79 例を表示して、その 70%~100% に診断的価値のある事を示している。Voorhess and Gardner (1962) 及び Kogut et al. (1962) 等は、本症の臨床経過中に、尿中 CA の測定をくり返し行い、現在施行中の治療が適当であるかどうかの判定にも役立つと述べている。我々の第1例

については施行されなかつたが、第2例については全臨床経過を通じて頻回に測定されたので、茲に二三の点について述べてみる。即ち、交感神経及び交感神経節に於いて、Tyrosine→Dopa→Dopamine→Norepinephrine という過程で酵素反応が進められているが、副腎髄質でも同じ様に、Norepinephrine 及び Epinephrine が生成される。交感神経系組織と、クロム親和性組織は、胎生学的に同じ原基から発生するので、これ等組織から発生する腫瘍は、生化学的 CA 産生過程の中間産物を生成することは充分考えられてよい。従つて、ノルエピネフリン及びエピネフリンを大量に産出する腫瘍は、臨床的に褐色細胞腫として経過するが、ドーパミンを多量に分泌するものは、それ程顕著な臨床症状を現わさないでいる場合が多い。第2例の如く、極めて大量のドーパミンを分泌する腫瘍は、CA 生成酵素系の中、 $\beta$ -hydroxylase を絶対的ないしは相対的に欠如しているものと考えられ、ためにドーパミンよりノルエピネフリンへの移行が遮断された結果、大量のドーパミン及びドーパミンに類似する物質、即ち、3-Methoxy-tyramine が尿中に証明されたわけである。Mc Millan (1956) によると、或る種の褐色細胞腫は、ノルエピネフリンよりもドーパミンを優先的に分泌する場合が考えられると述べている。しかし、褐色細胞腫の如き成熟腫瘍は、CA 産生の酵素系が完成されており、殆んどの場合その欠如が見られないのが普通で、第2例の如く極めて大量のドーパミンを分泌する腫瘍は、未分化な悪性腫瘍の中でも非常に少いものと考えられている。そして我々が調べ得た範囲では、このような症例は未だ見当らない。我が国では、1962年に初めて蓮井等により、Neuroblastoma の患者の尿中 CA 検索が行われ、ノルエピネフリン及びエピネフリン分泌性のものである事が立証された。

## 6. 治療及び予後

本症の治療は、外科的療法、放射線療法及び抗腫瘍性化学療法の組合せにより行われて来たが、非常に困難である。酒徳等 (1958) の集計した本邦例は、その殆んどが剖検例であること

からも想像がつく。1930年までは殆んどの症例が死亡していた。即ち, Wyatt and Farber (1941) によると, Blacklockが言う様に, 本症の全ては症状が現われてから8~9週で死亡すると考えられていた。しかし, 1940年に Farber が, その治療経験を発表してから, 治療成績も上昇して来た。Koop (1961) によれば, 手術時転移の見られなかつたものの中で, 外科的療法のみで3年以上の生存率が27.7%と言う好成績を挙げた。Wittenborg (1950) は, 73例の治療経験を発表し, その中45例に外科的療法と放射線療法を併用し, 22例 (30%) が2年ないし13年間生存していると述べている。これ等治療成績は, 植田 (1963) の報告より一括して見ると第5表の如く, 年々良好となつていく。

第5表 Neuroblastoma の生存率  
植田 (1963) による

報告者	報告年	観察期間	症例数	生存者数	%
Wittenborg	1950	3年以上	73	22	30
Snyder	1951	5年以上	15	1	7
Phillips	1953	3年以上	58	10	17
Koop	1955	14カ月以上	44	12	27
Sutow	1958	2才未満 14カ月	158	63	39.9
		2才以上 14カ月	134	10	7.5
Gross	1959	2年以上	217	80	36.7
King	1961	2年以上	28	14	50

Dargeon (1962) 及び King et al. (1961) は, 外科的に腫瘍の剔除を行う場合, 殆んどの症例で完全剔除が不可能である為, 手術前後のレ線照射を行うのを原則としているが, King et al. (1961) の報告では, 放射線療法のみでも, 2年以上の生存率が50%と言う好成績を残している。レ線照射は3週間~1カ月にかけて, 2500r ないし 3000 r が必要である。本邦でも最近ではレ線照射により良い成績を挙げているが, 渋谷等 (1963) の症例は, 2カ月の乳児に推定病巣線量 1000r/20日間 と, マイトマイシン 0.5mg/day で総量 7mg 及びブレドニン 10mg/day で総量 300mg の治療法を行い, 1年後も再発

なく経過している。本症は極く稀には自然寛解することがある。即ち, Fox et al. (1959) は, 1927年に Cushing and Walbach により, 自然治癒した Neuroblastoma の1例として発表された症例を follow up して, 実に診断を受けてから46年目現在, 臨床的にも病理組織学的にも治癒したと認め, これについて報告しているが, この様な事は他の悪性腫瘍には絶対に見られない事である。一方 Bodian (1963) は, 1950年頃より VB<sub>12</sub> の大量療法を始めたが, これは VB<sub>12</sub> が赤血球の正常成熟に必要な因子であることから, これを大量に投与すれば, 神経芽細胞が成熟を起す可能性が期待出来るという考えに始つている。しかも, 1mg/7kg of body weight の大量を, 少くとも2年間1日隔に筋注する様に定めている。そして, 外科的療法及び放射線療法と組合せて, 165例中32例に臨床的には再発もなく経過している。その他 Williams and Greer (1963) は, CA の酵素反応を応用し, Dopa より Dopamine の過程に作用する Dopadecarboxylaseの阻害剤である  $\alpha$ -Methyl-dopa (アルドメット) を大量に投与して, ドーパミンの産生を阻止せんと試みたが失敗に終つている。この治療法は高血圧の対症療法にしばしば利用されるものであるが, 本症における効果は未だ不明の点が多い。我々も第2例に対し, アルドメット1日 750mg を10日間投与したが, 効果が見られないで終つた。いずれにせよ, 本症に関しても Sutow (1958) の成績で明らかな様に, 2才以下の場合に良好な結果が出ているところから, 他の悪性腫瘍と同様に, 早期に治療すべきことは当然である。

### III 結 語

1. 我々の経験した2例の Neuroblastoma について報告した。
2. 第2例はドーパミン分泌性腫瘍として, 本邦第1例目であると共に, 尿中ドーパミン排泄量が異常に高値を示した点で興味があつた。
3. Neuroblastoma の最近の知見について論じた。

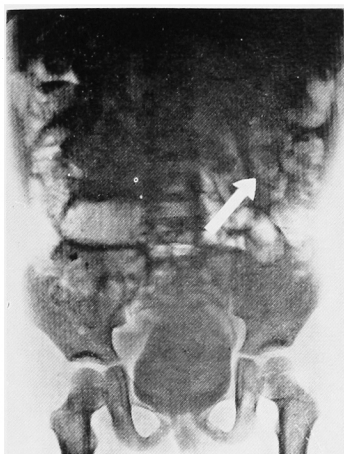
稿を終えるに当たり, 終始御懇篤なる御指導並びに御

校閱を賜った恩師楠教授に感謝の意を表します 又御協力頂いた本学小児科学教室三宅学士並びに薬理学教室に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Bachmann, K. D. : Z. Kinderheilk., **86** : 710, 1962.
- 2) Birner, W. F. : Am. J. Obst. Gynec., **82** : 1388, 1961.
- 3) Bodian, M. : Arch. Dis. Childh., **38** : 606, 1963.
- 4) Busfield, P. I. : Quoted by Sugiura.
- 5) Dargeno, H. W. : Am. J. Roentgenol., **83** : 551, 1960.
- 6) Dargeon, H. W. : J. Pediat., **61** : 456, 1962.
- 7) Evans, R. W. : Histological appearance of tumors. p. 198 E & S Livingstone, Edinburgh and London, 1956.
- 8) Fox, F., Davidson, J. and Thomas, L. B. : Cancer, **12** : 108, 1959.
- 9) Gross, E. R., Farber, S. and Martin, L. W. : Pediatrics, **23** : 1179, 1959.
- 10) Hasting, N., Pollock, W. F. and Snyder, W. Jr. : Arch. Surg., **82** : 950, 1961.
- 11) 蓮井正亮・渡辺君子・泉彪之助 : 日児誌., **66** : 80, 1962.
- 12) Itoh, T. and Imaizumi, R. : Jap. J. Pharmacol., **12** : 130, 1962.
- 13) 泉彪之助・蓮井正亮・寺尾正 : 臨床血液, **2** : 39, 1961.
- 14) 川原浩・諸原英雄・細田峻 : 最新医学, **19** : 356, 1964.
- 15) 川島史郎・大久保雄二郎・坂本吉正 : 小児科紀要, **4** : 251, 1958.
- 16) Kincaid, O. W., Hodgson, J. R. and Dockerty, M. B. : Am. J. Roentgenol., **98** : 420, 1957.
- 17) King, R. L., Straasli, J. P. and Bolande, R. P. : Am. J. Roentgenol., **85** : 733, 1961.
- 18) Kirshner, N. and Goodall, M. : J. Biol. Chem., **226** : 207, 1957.
- 19) Kogut, M. D. and Kaplan, S. A. : J. Pediat., **60** : 694, 1962.
- 20) Koop, C. E. : Am. J. Surg., **101** : 566, 1961.
- 21) 黒田惣一郎・畠山茂 : 日病会誌., **45** : 581, 1956.
- 22) Mason, G. A., Hart-Mercer, J., Millar, E. J., Strang, L. B. and Wynne, N. A. : Lancet, **II** : 322, 1957.
- 23) McMillan, M. : Lancet, **II** : 284, 1956.
- 24) Miyake, H., Yoshida, H. and Imaizumi, R. : Jap. J. Pharmacol., **12** : 67, 1962.
- 25) Murry, M. R. and Stout, A. P. : Am. J. Path., **23** : 429, 1947.
- 26) 中山健太郎・小林淳 : 日血会誌., **20** : 328, 1957.
- 27) Pisano, J. J. : Clin. Chim. Acta, **5** : 406, 1960.
- 28) 酒徳治三郎・片村永樹・坂本吉正・佐々木浩一・木村清・安威徳・沢田重治 : 泌尿紀要., **4** : 623, 1958.
- 29) Sandler, M. and Ruthven, C. R. J. : Lancet, **II** : 114, 1959.
- 30) 渋谷多助・六郷功・日下部切夫・呉達強・吉岡邦 : 臨小医, **II** : 20, 1963.
- 31) 杉浦康彦 : 臨放., **8** : 452, 1963.
- 32) Sutow, W. W. : J. Dis. Child., **96** : 299, 1958.
- 33) 植田稷 : 臨内小., **18** : 1267, 1963.
- 34) Voorhess, M. C. and Gardner, L. I. : Pediatrics, **30** : 241, 1962.
- 35) Williams, C. M. and Greer, M. : J. A. M. A., **183** : 836, 1963.
- 36) Willis, R. A. : Pathology of tumors. **III** : p. 847, Butterworth & Co. Ltd. London, 1960.
- 37) Wittenborg, M. H. : Radiology, **54** : 679, 1950.
- 38) Wyatt, G. M. and Farber, S. : Am. J. Roentgenol. **46** : 485, 1941.
- 39) 山形陽・西山耕之助 : 日病会誌., **46** : 691, 1957.

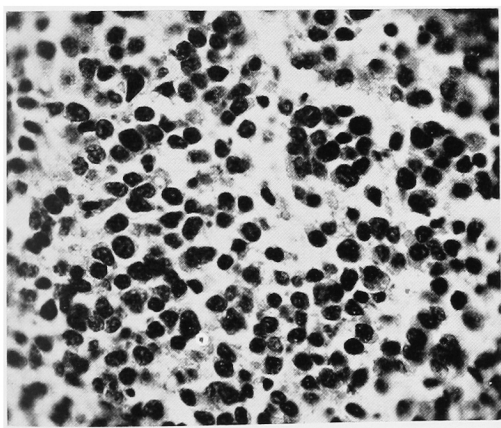
(1964年4月16日受付)



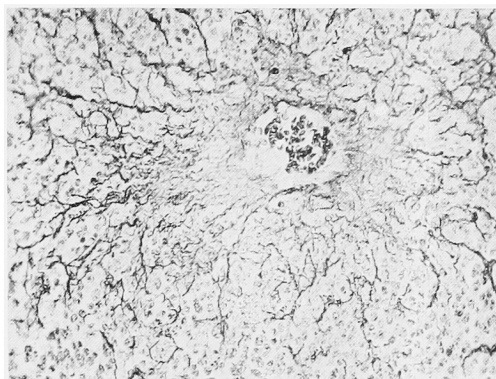
第1図 第1例の排泄性腎盂レ線像：左腎は下側方に圧排されている(矢印)。



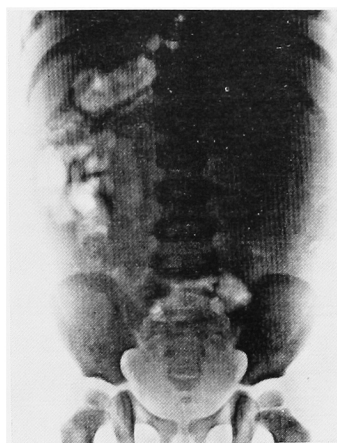
第2図 第1例の剔除標本剖面：腫瘍部と腎臓部は明らかに区別されている。



第3図 第1例の HE 40×10.



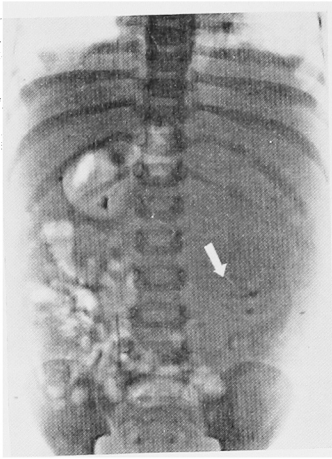
第4図 第1例の鍍銀染色 10×10.



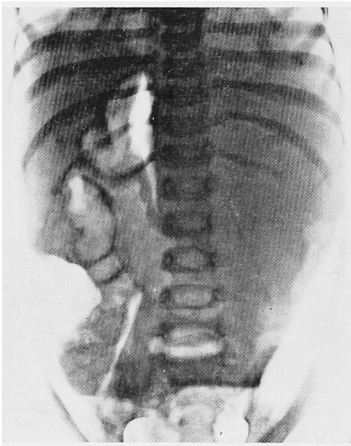
第5図 第2例の腹部単純レ線像。



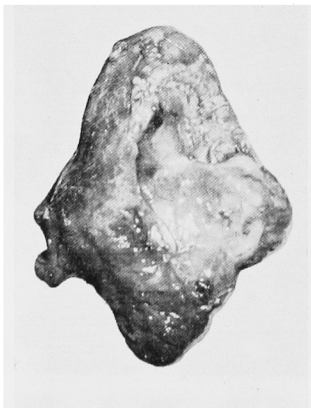
第6図 第2例の注腸撮影像：左結腸彎曲部が下内方に圧排されている。



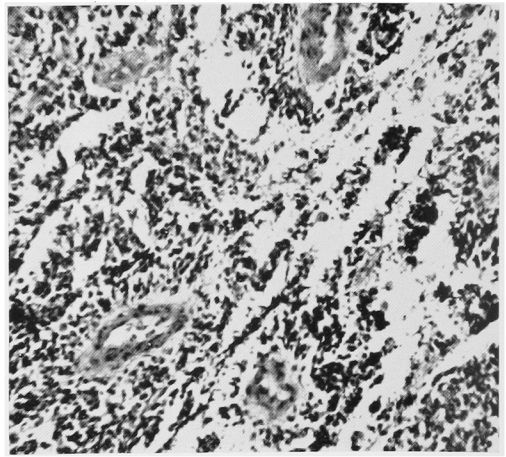
第7図 第2例の排泄性腎盂レ線像：左腎は下方に(→印)，圧排されている。



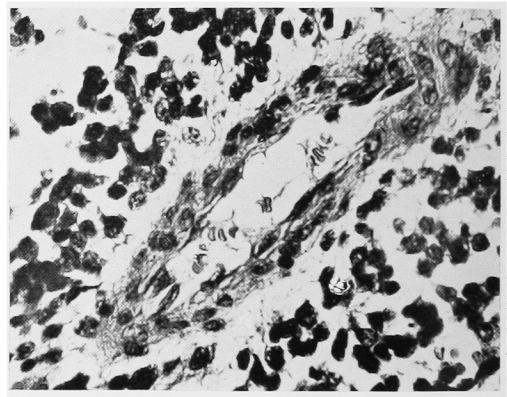
第8図 第2例の後腹膜腔気体注入レ線像・左半分は側方部を除き気体は全く注入されていない。



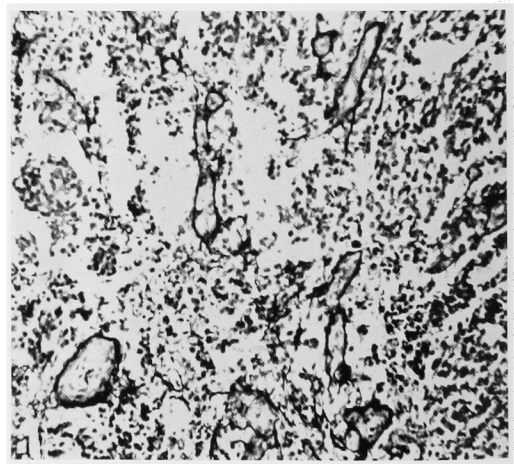
第11図 第2例の剔除標本。



第12図 第2例 HE 10×10：血管の回りに腫瘍細胞が放射状に配列し，所々にロゼット形成を見る。



第13図 第2例 HE 40×10.



第14図 第2例 鍍銀染色 10×10.